

Brèves en Pharmacovigilance

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas
de Calais

C.H.R.U. de Lille
Place de Verdun
59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHRU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail :

pharmacovigilance@chru-lille.fr

Site :

<http://pharmacovigilance-npdc.fr>

SOMMAIRE

Editorial : Les laboratoires ne savent plus quoi inventer 1

Vos questions : 2
Pigmentation cutanée et
traitement par
minocycline ?

4
Les anticoagulants oraux
directs peuvent-ils donner
des hépatites ?

Vos observations 3
Hypersensibilité au
GAVISCON®

A suivre 3
TECFIDERA® et éosinophilie

Littérature 4
Topiramate et grossesse

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
D. Brasselet
J. Caron
J. Dekemp
L. Gaboriau
S. Gautier
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 49, Août – octobre 2015

EDITORIAL –

Les laboratoires ne savent plus quoi inventer.....



Pour une molécule qui est une des premières causes d'hépatites
médicamenteuses (1), cela laisse perplexe....

(1) Br J Clin Pharmacol. 2015 ; 80 : 599

Si vous désirez **recevoir régulièrement et gratuitement**

les Brèves en Pharmacovigilance,

écrivez-nous en précisant vos coordonnées ou

envoyez-nous un e-mail (pharmacovigilance@chru-lille.fr)

Vos Questions : *La survenue d'une pigmentation cutanée peut-elle être en rapport avec un traitement par minocycline ?*

La monographie française de la minocycline fait seulement état, comme effet indésirable cutané de cette molécule, de la survenue d'érythème pigmenté fixe alors que les données internationales (PDR, Martindale) mentionnent un risque de pigmentation cutanée et/ou muqueuse. Dans la littérature, les troubles pigmentaires sont effectivement bien décrits avec l'ensemble des tétracyclines et la minocycline serait la tétracycline la plus fréquemment associée à une pigmentation cutanée (1). Sur la base de quelques études longitudinales, l'incidence des pigmentations cutanées chez les patients traités par minocycline varierait de 2,4 à 14,8 % (2).

Trois types de pigmentations cutanées sont ainsi identifiés avec la minocycline :

- Type I : caractérisé par l'apparition de macules noires/bleutées localisées au niveau de cicatrices (ex : cicatrices d'acné) ou de sites inflammatoires.
- Type II : caractérisé par l'apparition d'une pigmentation diffuse ou circonscrite bleue/noire, marron ou ardoise sur une peau saine préférentiellement au niveau des tibias, des chevilles ou des bras.
- Type III : caractérisé par une teinte terreuse de la peau saine généralisée, symétrique et accentuée au niveau des zones photo-exposées.

Les patients peuvent présenter de manière concomitante plusieurs types de pigmentation ainsi que des pigmentations d'autres tissus : ongles, cavité buccale, cartilages, structures oculaires, glande thyroïde.

Les types II et III sont plus fréquemment observés en cas de traitement prolongé et/ou à hautes doses, particulièrement en cas de dose cumulée de minocycline supérieure à 70-100 g. Pour les pigmentations de type I et II, la régression spontanée est généralement observée à l'arrêt de la minocycline, dans des délais allant de plusieurs mois à 1 an. Par contre, des pigmentations de type III n'ont parfois jamais régressé malgré l'arrêt du traitement. En l'absence d'arrêt de la minocycline, une accentuation de la pigmentation est décrite.

La physiopathologie de cette pigmentation cutanée liée à la minocycline serait en rapport, selon les types de pigmentation observés, avec une chélation de fer ou avec une stimulation de la mélanogénèse (1, 2-4). Par ailleurs, des facteurs pouvant favoriser la survenue de ces pigmentations cutanées ont été identifiés : l'âge > 35 ans, l'exposition aux UV et certains médicaments concomitants (œstrogènes, amitriptyline et phénothiazines) (1,2). Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, on retrouve 13 cas d'hyperpigmentation en lien avec la minocycline. Les délais de survenue varient de quelques mois à plusieurs années après le début du traitement par minocycline.

Il nous semble important de rappeler l'existence de cet effet indésirable qui doit être recherché particulièrement chez des patients exposés à la minocycline au long cours (plus de 1 an) ou recevant des doses cumulatives supérieures à 100 g. En cas de survenue d'une pigmentation, l'arrêt du traitement doit être envisagé en raison de la non réversibilité potentielle de cette pigmentation.

(1) *Drug Saf.* 1998;18(6):431-40

(2) *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(1):8-14

(3) *J Rheumatol.* 2001;28(3):679-82

(4) *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* 2009;17(2):123-6

Vos Observations : Hypersensibilité au GAVISCON®

Un patient de 59 ans, hospitalisé pour une transplantation rénale, a présenté 48 heures après l'intervention, de façon brutale, 10 minutes après la prise d'un sachet de GAVISCON®, un bronchospasme sévère associé à une hypoxie (désaturation à 83 % en air ambiant) nécessitant une prise en charge en réanimation. Cette symptomatologie a été suivie d'une éruption urticarienne généralisée (thorax, bras, jambes) évoquant une réaction anaphylactique. L'évolution a été rapidement favorable (en quelques heures) sous adrénaline, ATARAX® (hydroxyzine) et POLARAMINE® (dexchlorphénitamine). Au moment de la détresse respiratoire, le patient était traité par SIMULECT® (basiliximab), CELLCEPT®, tacrolimus et corticothérapie à faible dose (aucun traitement n'a été arrêté).

Le GAVISCON® est composé d'alginate de sodium (dérivé d'algues) et de bicarbonate de sodium. La monographie française du GAVISCON® mentionne de possibles réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes. Dans la littérature, on retrouve 2 cas de réactions anaphylactiques avec un alginate. Le 1^{er} concerne un jeune homme de 22 ans (1) qui a présenté un érythème facial et une dyspnée dans les 2 heures ayant suivi la prise d'un comprimé de GAVISCON®. Les tests cutanés ont confirmé l'allergie au GAVISCON® (mais pas à l'acide alginique seul, les auteurs ont alors évoqué une possible contamination de l'acide alginique à partir de composants des algues). Le 2nd décrit un choc anaphylactique fatal, survenu immédiatement après la mise en contact de la muqueuse buccale avec une pâte à base d'alginate, utilisée pour les impressions dentaires (2). Par ailleurs, la Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 2 cas (peu renseignés) de chocs anaphylactiques en lien avec la prise de GAVISCON®. Des réactions anaphylactiques ont aussi été décrites avec des produits dérivés des algues, notamment des dilatateurs à base de laminaires utilisés au niveau local dans le cadre d'interruptions thérapeutiques de grossesse afin d'obtenir une dilatation cervicale (3). Notre observation est

l'occasion de rappeler que le GAVISCON®, molécule antiacide très utilisée y compris en automédication, peut être responsable de réactions anaphylactiques, certes rares mais parfois fatales. Des tests cutanés peuvent être proposés aux patients afin de préciser la nature des composants à l'origine de cette hypersensibilité.

(1) *Allergy. 2001 ;56 :580*

(2) *Int J Prosthodont. 2009 ; 22 :33-4*

(3) *Allergy. 2002 ; 57 :370*

A suivre ...

TECFIDERA® et éosinophilie

Depuis mars 2014, un nouveau produit à base de diméthylfumarate, le TECFIDERA® est commercialisé en France dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. Deux cas d'augmentations des éosinophiles dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par TECFIDERA® nous ont été déclarés. Les taux d'éosinophiles constatés s'élevaient jusqu'à 3,55 G/L (N<0,4-0,5G/L) et étaient accompagnés, dans l'un des 2 cas, de symptômes d'hypersensibilité à type de bouffées de chaleur et de sensation de chaleur au niveau des membres supérieurs. Pour information, jusqu'en 2008, le diméthylfumarate était utilisé comme fongicide pour protéger certains objets lors de leur import (chaussures, sièges), jusqu'à ce qu'il soit imputé dans 84 cas d'allergies cutanées de contact et ainsi interdit en Europe dans ce contexte d'utilisation.

Le recul sur l'utilisation de cette molécule est peu important mais l'importance de ces éosinophilies pose la question du maintien du traitement. Ainsi, si vous avez des observations similaires, n'hésitez pas à nous les faire parvenir.

Vous avez rencontré des effets

indésirables semblables,

Notifiez-les au Centre de Pharmacovigilance.

Littérature : Topiramate et grossesse

Le topiramate est un antiépileptique de nouvelle génération qui est aussi indiqué dans la prophylaxie de la migraine. Les posologies quotidiennes doivent être initiées très progressivement pour atteindre, dans le traitement de l'épilepsie, 100 à 200 mg par jour, jusqu'à 1000 mg dans les cas réfractaires.

Des effets tératogènes sont rapportés avec cette molécule : chez l'animal (rats, souris et lapins), à type de malformations crâno-faciales. Dans l'espèce humaine, les données issues des registres de grossesse du Royaume-Uni et d'Amérique du Nord rapportent une incidence de malformations congénitales majeures environ 3 fois supérieure à celle d'un groupe de référence ne prenant pas de traitement antiépileptique, avec des malformations crâno-faciales et des hypospadias en particulier.

Les résultats d'une méta analyse (1) viennent d'être publiés récemment (mars 2015) et confirment le risque tératogène du topiramate. Pour cette méta analyse, les auteurs ont repris la totalité des études publiées du 1^{er} janvier 1996 au 30 septembre 2014 pour n'inclure que celles dans lesquelles les femmes ont été exposées au topiramate pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse. Cette étude comportait par ailleurs un groupe comparateur de femmes non traitées par topiramate pendant le premier trimestre. Ainsi, un groupe de 3420 patientes exposées a été comparé à un groupe témoin de 1204981 femmes non exposés. L'analyse montre, chez les femmes traitées par topiramate au 1^{er} trimestre de la grossesse, un risque de survenue de fentes orales 6,25 fois plus élevé (IC 95 % : 3,13-12,51) par rapport au groupe témoin sans traitement.

Ces résultats doivent à notre avis inciter à la prudence chez les femmes en âge de procréer et conduire, dans l'épilepsie et la prophylaxie de la migraine, à privilégier tant que possible un autre traitement (autre bien sûr que le valproate de sodium, molécule tératogène connue).

Il faut par ailleurs prendre note d'une utilisation, certes marginale encore, de topiramate dans le traitement des troubles du comportement alimentaire de type hyperphagie (1), mais qui doit conduire à sa recherche chez des patientes concernées par ce trouble et désireuses de mener une grossesse.

(1) *Reprod Toxicol.* 2015 ;53:45-50

(2) *Thérapie.* 2012 ;67:480-1

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD) PEUVENT-ILS DONNER DES HÉPATITES ? (par Jean Louis Montastruc, avec l'aimable autorisation du CRPV de Toulouse)

Le risque hépatique est connu avec les AVK, notamment la fluindione. Qu'en est-il avec les AOD : dabigatran et « xabans » ? Cette question est d'autant plus pertinente qu'on se souvient que les premiers AOD (mélagatran et ximélagatran) ont été retirés du marché peu après leur commercialisation pour effets indésirables hépatiques graves. Une revue générale de collègues pharmacologues suisses permet de répondre (*Drug Saf.* 2015 ; 38 : 711).

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés dès les essais cliniques avec tous les AOD. Dans les bases de données de pharmacovigilance, on retrouve également des observations. Par exemple, dans Vigibase, la base de pharmacovigilance de l'OMS, 2 à 4 % environ des notifications spontanées pour le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran concernent une atteinte hépatique, avec 3 à 12 % de ces observations impliquant une atteinte hépatique mortelle.

Au total, le risque d'atteintes hépatiques graves avec ces médicaments paraît faible. Cependant, il doit être connu des prescripteurs et évoqué chez un patient traité par AOD et présentant une altération du bilan hépatique.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

N'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

📠 : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr